第2卷第4期增刊　　动 物 学 研 究　　Vol.2, No.4
1981年11月　　ZOOLOGICAL RESEARCH　　Nov., 1981

"广西蛇药"的抗蛇毒和药理作用研究

张木生　洪庚辛　洪息君　滕　忠　林若茜　韦宝伟
李汶杰　陈学芬　覃文才　李德凤　伍展霞　王意静

(广西蛇药研究协作组)

摘　要

用"广西蛇药"115g/kg灌胃，对皮下注射了90%±10%致死剂量眼镜蛇毒、眼镜王蛇毒、银环蛇毒后小白鼠的保护率分别为68～90.5%、78.6～78.8%、46.5%。对70g/kg灌胃皮下注射致死量眼镜蛇毒中毒狗的保护率为50%。若预先于注毒前二小时给35g/kg，注毒时再给35g/kg，存活数提高至4/4。

"广西蛇药"灌胃及腹腔给药的半数致死量分别为312.8±41.1g/kg及28.3±5.6g/kg。狗以临床日剂量的5、10倍灌胃14天，血象、肝肾功能及实质器官检查均未发现异常变化。

药理实验表明，"广西蛇药"有增强乙酰胆碱兴奋蛙腹直肌和轻度的抗蛇毒抑制大鼠胫神经胫前肌的收缩作用，并有镇痛、镇静、催眠、抑菌、利尿、减慢心率、降压、加快呼吸、延长出血时间等作用。

"广西蛇药"是在总结广西民间治疗蛇伤药物的基础上，经动物实验筛选出来的复方制剂。对眼镜蛇、眼镜王蛇、银环蛇毒中毒动物具有显著的保护作用。且毒性低，临床用于治疗眼镜蛇、竹叶青、银环蛇等毒蛇咬伤病人506例，疗效显著，治愈率达98.4%[1]。现将动物实验结果加以报道。

材　料

药物　藤桔、铁扫帚、七叶莲采于广西崇左、大新、武鸣等县，鲜用或晒干备用。

蛇毒　眼镜蛇毒、眼镜王蛇毒、银环蛇毒及蝰蛇毒均由广西医学院药理教研室提供。实验用蛇毒溶液系用蒸馏水配成0.1%母液，置冰箱保存，临用时稀释成所需浓度。

方法与结果

一、保护实验

1.*对蛇毒中毒小白鼠的保护作用*　取体重18～25g的小白鼠，雌雄兼用，随机分组，

皮下注射90%±10%致死剂量的蛇毒后不同时间，按115g/kg灌以“广西蛇药”（按原生药计，下同），对照组给同体积生理盐水，观察并记录24小时内二组死亡动物数，累积各批试验结果，计算死亡和保护率，进行差异显著性测验。

结果表明“广西蛇药”对眼镜蛇、眼镜王蛇、银环蛇毒中毒小白鼠均有明显的保护作用（见表一）。但随着给药时间的后延，对眼镜蛇毒中毒小白鼠的保护率明显下降！注毒后20、30、40分钟给“广西蛇药”的保护率分别为76.7%、60%、36%(见表二)。对蝰蛇毒中毒的小白鼠，在本实验条件下未见有保护作用。

表一 “广西蛇药”对蛇毒中毒小白鼠的保护作用

给毒种类	实验次数	对照组		治疗组		保护率(%)	P值
		死亡动物数/实验动物数	死亡率(%)	死亡动物数/实验动物数	死亡率(%)		
眼镜蛇毒	4	42/45	93.3	4/54	8.8	90.49	<0.01
	3	25/25	100.0	8/25	32.0	68.0	<0.01
	8	53/55	96.36	7/55	12.72	86.82	<0.01
	3	17/20	85.0	3/20	15.0	82.35	<0.01
眼镜王蛇毒	4	33/35	94.29	7/35	20.0	78.79	<0.01
	8	98/100	98.0	21/100	21.0	78.57	<0.01
银环蛇毒	11	86/89	96.36	46/89	51.68	46.52	<0.01

蛇毒剂量：眼镜蛇毒为700μg/kg，眼镜王蛇毒500μg/kg，银环蛇毒450μg/kg。

表二 注毒后不同时间给药对眼镜蛇毒中毒小白鼠的保护作用

组别		死亡动物数/实验动物数	死亡率(%)	保护率(%)	P值
对照组		30/30	100%		
不同时间给药治疗组	20分	7/30	23.3%	76.7%	<0.01
	30分	12/30	40.0%	60.0%	<0.01
	40分	19/30	63.3%	36.0%	<0.01

眼镜蛇毒剂量为700μg/kg.

2.*对眼镜蛇毒中毒狗的保护作用* 于狗前足趾间皮下注射致死剂量的蛇毒（300μg/kg）后立即给予“广西蛇药”70g/kg灌胃，或于注毒前二小时，将“广西蛇药”治疗量的一半灌胃，注毒的同时给予另一半药。对照组给予同体积的生理盐水，观察24小时的死亡率。“广西蛇药”对眼镜蛇毒中毒的狗的保护率，一次给药为4/8（对照组为0/8）($P<0.05$)，预先给药组保护率为4/4（对照组为0/4）($P<0.01$)。但对银环蛇中毒的狗则无明显保护作用。

二、药理作用

1.*大白鼠在位胫神经——胫前肌试验* 选用体重180～280克的大白鼠，随机分为四组，每组六只，按常规法制备胫神经胫前肌标本[2]，以YSD-4型药理生理实验多用仪

方波超强刺激胫神经离中端（频率为6次/分，波宽2.5毫秒，强度3.5V），记录正常收缩曲线。给毒后立即静注“广西蛇药”，分别于给药后不同时间刺激胫神经，记录其收缩曲线。结果生理盐水组、“广西蛇药”组二小时内胫前肌收缩无明显变化。给毒组给毒后60分后胫前肌收缩显著减弱。“广西蛇药”加蛇毒组60分前，胫前肌收缩高度无明显改变，90分后显著减弱（表三）。

表三　“广西蛇药”眼镜蛇毒对大白鼠胫前肌神经标本的影响

组别	剂量	动物数	给药前高度(mm)	给药后高度（mm）					
				60分		90分		120分	
				均值	P值	均值	P值	均值	P值
生理盐水	2ml/kg	6	1	0.98	>0.05	0.98	>0.05	0.96	>0.05
眼镜蛇毒	20μg/kg	6	1	0.64	<0.05	0.44	<0.01	0.22	<0.01
“广西蛇药”	7.5g/kg	6	1	0.95	>0.05	0.96	>0.05	0.98	>0.05
“广西蛇药”+眼镜蛇毒	7.5g/kg+20μg/kg	6	1	0.89	>0.05	0.74	<0.01	0.57	<0.01

2.蛙腹直肌试验　按常规法制备腹直肌标本，停鼓记录肌肉收缩曲线，结果3×10^{-2}g/ml“广西蛇药”能明显增强1×10^{-5}g/ml乙酰胆碱对蛙腹直肌的作用，13次实验中平均收缩高度增加7.9 ± 1.1mm（$P<0.001$）。

3.离体豚鼠回肠试验　按常规法制备离体豚鼠回肠标本，浴液药物浓度：乙酰胆碱3×10^{-7}g/ml，氯化钡2.5×10^{-6}g/ml，阿托品2×10^{-7}g/ml，氯化镁2×10^{-3}g/ml，扑尔敏3×10^{-3}g/ml，“广西蛇药”1.5×10^{-3}g/ml。

结果显示“广西蛇药”能兴奋肠肌，此一作用可被乙酰胆碱、氯化钡所增强，被氯化镁、扑尔敏但不被阿托品所对抗。藤桔、铁扫帚也能兴奋肠肌，前者作用迅速，后者迟缓，七叶莲则抑制肠肌收缩。

4.镇痛试验　采用“热板法”测痛。2.4g/kg“广西蛇药”灌胃，30分后小白鼠痛阈明显提高，持续60分以上，其各组份虽也有镇痛作用，但所需剂量远较“广西蛇药”为高（见表四）。

5.催眠镇静试验　选用体重18～22克小白鼠，每组10只，雌雄各半，灌胃（隔食十二小时，下同）给药后60分，腹腔给药后30分，分别腹腔注射50mg/kg或30mg/kg戊巴比妥钠后，观察下列药物影响：

1.对戊巴比妥钠睡眠时间的影响　以小白鼠翻正反射消失至恢复时间作为睡眠时间。“广西蛇药”40g/kg灌胃及10g/kg腹腔给药对戊巴比妥钠睡眠时间均无明显延长作用。

2.对戊巴比妥钠阈下催眠剂量的影响　腹腔注射30mg/kg戊巴比妥钠，记录15分钟内小白鼠翻正反射消失达1分钟以上的鼠数作为入睡动物数。“广西蛇药”40g/kg灌胃、10g/kg及5g/kg腹腔给药组入睡动物数与对照组相比分别增加65.5%、85%、100%、（$P<0.01$）20g/kg灌胃组作用不明显。

3.对小白鼠自主活动的影响　以光电管测定5分内小白鼠遮光次数作为活动数，“广

西蛇药” 10g/kg 腹腔给药组小鼠自主活动减少次数与对照组相比明显减少，而5g/kg腹腔给药组及40g/kg灌胃组则作用不显（表五）。

表四　“广西蛇药”对小白鼠痛阈的影响

组别	剂量	给药前	给药后 30分	给药后 60分	给药后 90分	P 值*
“广西蛇药”	4克/公斤	28.0	40.4	43.6	37.9	<0.05
		19.0	27.6	23.4	20.0	<0.05
		14.4	21.9	28.9	22.3	<0.01
	2克/公斤	18.4	26.4	27.1	20.8	<0.05
		17.1	27.4	26.4	29.2	<0.001
藤桔	40克/公斤	20.2	31.8	37.2	38.1	<0.05
		22.5	33.9	47.8	43.4	<0.05
		19.3	28.6	34.2	39.5	<0.05
	10克/公斤	19.3	31.4	27.4	41.2	<0.05
		17.3	24.5	30.1	39.0	<0.05
铁扫帚	20克/公斤	20.9	34.9	41.4	40.9	<0.01
		20.2	31.9	31.9	44.6	<0.05
		16.5	34.1	28.9	47.1	<0.01
	10克/公斤	18.9	22.3	26.9	30.3	<0.05(90′)
		17.5	28.8	40.6	29.0	<0.01(60′)
七叶莲	30克/公斤	18.8	25.2	35.4	32.4	<0.05
		18.8	40.7	40.8	33.2	<0.001
		16.2	23.1	43.3	36.8	<0.001
	10克/公斤	19.0	24.3	36.1	34.1	<0.05(60′)
		19.4	20.8	34.1	30.4	<0.05(60′)
吗啡	10毫克/公斤	14.5	27.1	11.5		<0.01
		16.7	36.1	15.1	14.6	<0.001
		13.5	48.0	17.4		<0.001

* 除注明的外，均为给药后30分钟。

表五　“广西蛇药”对小白鼠自主活动的影响

组别	剂量 (g/kg)	实验次数	给药前活动次数均数±SE	给药后活动次数（均数±SE） 30分	60分	90分	P 值
广西蛇药	10.0	4	85.7±12.7	59.5±7.3	78.7±10.9	82.5±13.3	<0.01(30′) <0.01(60′)
对照组	—	4	76.7±7.2	23.2±5.6	35.5±11.4	39.0±9.7	<0.01(90′)

6.抑菌试验　采用试管递倍稀释法，结果显示“广西蛇药”对大肠杆菌、绿脓杆菌、伤寒杆菌、枯草杆菌、腊样杆菌、金黄色葡萄球菌及八叠球菌均有不同的抑制作用，其组分七叶莲无抑菌作用。

7.对麻醉狗尿量的影响　按急性实验法由麻醉狗输尿管收集尿液，比较给药前后尿量，23g/kg“广西蛇药”灌胃给药后二小时内尿排出量为对照组的2.75倍（$P<0.05$），给药后二小时作用最强，2.3g及0.68g/kg静注给药，作用则不显。

8.对心率、血压及呼吸影响　采用Straub离体蛙心法及麻醉狗在位心脏法观察药物对离体、在位心脏收缩力、心率、血压和呼吸的影响。结果表明1×10^{-2}g/ml时，“广西蛇药”使蛙心率、收缩力稍减，5×10^{-3}g/ml时则无影响。狗4g/kg灌胃时，心率减慢，血压下降呼吸加快，降压于给药后5′开始，30分达高峰，90分左右恢复。降压强度随剂量而增加，心率减慢时程与程度与血压变化相平行，对心肌收缩力无明显影响（见图1）。

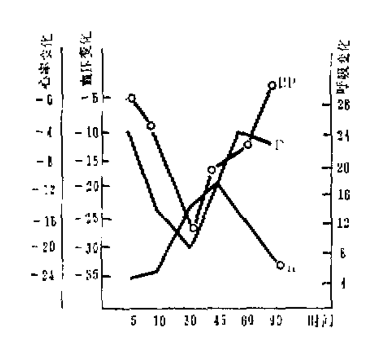


图1　口服“广西蛇药”对狗心率、血压及呼吸的影响

9.对出、凝血时间的影响　用切割耳缘静脉法、毛细血管法分别测定兔出、凝血时间，切除小鼠尾尖法测小白鼠出血时间（以血丝在37°C±1°C生理盐水中血流呈现至终止时间作为出血时间）。

家兔以1g/kg“广西蛇药”灌胃后2.5小时，出血时间显著延长（$P<0.05$）而凝血时间不变，小白鼠按15g/kg灌胃后3～6小时，出血时间亦明显延长（$P<0.01$）。

三、急性毒性试验

选用18～22克小白鼠，随机分组，每组10只，灌胃给药后观察72小时，腹腔给药观察24小时，按简化机率单位法计算LD50及其95%可信限分别为：312.8±41.1g/kg及28.3±5.7g/kg。

四、亚急性毒性试验

犬9只，分三组，大小剂量组分别按临床日剂量（2.29g/kg）的10倍（22.9g/kg）及5倍（11.45g/kg）灌胃给药，连续14天，对照组给同体积生理盐水。观察记录给药

后动物体征变化，测定肝（G、P、T），肾（N、P、N）功能，检查血象；停药后分批处死动物，剖检心、肝、肺、肾、胃肠膀胱、脾、胰及肾上腺等脏器。大、小剂量组动物肝、肾功能，血象与用药前比较无明显变化，脏器直观及镜观亦未发现明显病理变化。

讨 论

广西毒蛇种类繁多，眼镜蛇科、蝮亚科、蝰亚科、海蛇科和后毒牙类的游蛇科各属种均有分布，蛇伤发病率高，尤以眼镜蛇、竹叶青咬伤为常见，严重危害人民健康。"广西蛇药"是针对上述蛇害，广泛收集我区治疗蛇伤的有效中草药200多味，以抗眼镜蛇和银环蛇毒为重点，逐一进行动物筛选试验和组配试验，取抗眼镜蛇毒作用最好的滕桔为主药，佐以抗银环蛇毒作用较好的铁扫帚和镇痛草药七叶莲按一定比例组成的复方蛇药，具有广谱、高效、低毒、药源丰富、组方简单、工艺简便、经济等优点。

"广西蛇药"治疗506例蛇伤的治愈率令人满意，基本上同动物保护性实验相吻合。但由于在同一条件下，随给药时间的后延，动物保护率逐渐下降，若预先喂服半量蛇药，给毒后再喂服另一半，动物保护率将大为提高，且不出现明显的中毒症状，提示"广西蛇药"的疗效与给药时间密切相关。为提高临床疗效，避免逐级转送病例而延误抢救时机，建议蛇伤较多的基层医疗单位，最好能备用"广西蛇药"以应急需。

"广西蛇药" 2g/kg腹腔给药能明显提高小白鼠痛阈，而其各组分单独按4g/kg给药，仍无镇痛作用，提示"广西蛇药"各组成药间彼此有协同作用。

"广西蛇药"的利尿、镇痛、抑菌作用可能加速毒物排泄，减轻疼痛、防止伤口及呼吸道感染。在心收缩力不变的条件下，减慢心率可降低心肌氧耗，呼吸加快亦可增加通气量，改善氧供应，从而可能利于机体充分调动内在抗毒机制，起到对症治疗的作用。

"广西蛇药"增强乙酰胆碱对蛙腹直肌的作用，5g/kg静注后60分内，能减轻蛇毒的神经肌接头麻痹作用，60分后，作用消失。由于所用动物数量较小，因而"广西蛇药"的抗蛇毒作用是否系通过抗蛇毒的箭毒样作用尚需进一步探讨。

参 考 文 献

〔1〕李怀鹏等：广西蛇药治疗各种毒蛇咬伤506例临床疗效观察（内部资料）。
〔2〕中国医学科学院药物研究所：《中草药有效成分的研究》第二分册，1972，第88页，人民卫生出版社。
〔3〕赵一等：药学学报，1956，4，97。

志谢：本文承汤圣希副教授审阅、修改，李翠红、曲忠洁同志参加部份技术工作，特此致谢。

ANTI-SNAKE-VENOM AND PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF "KWANGSI SNAKE-BITE DRUG"

Kwangsi Snake-bite Drug Cooperative Research Group, Nanning Kwangsi

With the lethal dose of snake venoms given orally and subcutaneously, "Kwangsi Snake Drug" 115g/kg could singificantly protect the envenomed mice and dogs from death. The protect rate was 68-90.5%, 78.6-98.8% and 46.5% for the venoms of *Naja naja atra*, *Ophiophagus hannah* and *Bungarus multicinctus* respectively. The acute and intraperitoneal LD50 in mice was 312.8 ± 41.1g/kg and 28.3 ± 5.6g/kg respectively. When the drug was given to dogs at the dose of 5-10 times of human daily dose for 2 weeks, it did not yield abnormal changes in blood count, hepatic function, renal function and in other organs, Pharmacological experiments had proved that the "Kwangsi Snake Drug" demonstrated the sedative, hypnotic, hypotensive, analgisic, diuretic, bradycardia, rapid respiration, and antibacterial actions. It could increase the Ach effect on the Rectus abdominis of frog, and could also antagonize the depressive effect of venom on the M. tidialis anterior of rat.